

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 42 30 464 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 42 30 464.4
㉑ Anmeldetag: 11. 9. 92
㉒ Offenlegungstag: 17. 3. 94

⑮ Int. Cl.⁸:
C 07 D 403/04
C 07 D 403/14
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 491/058
C 07 D 473/00
C 07 D 473/28
C 07 D 473/40
C 07 D 491/12
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/52

DE 42 30 464 A 1

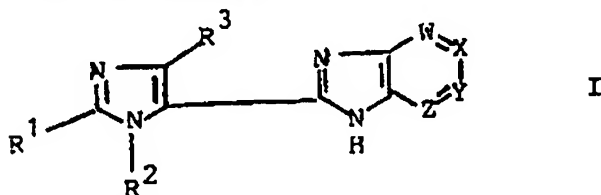
// C07D 521/00 (C07D 403/04,233:54) C07D 235:04 (C07D 403/14,233:54)C07D 235:04,257:04 (C07D 471/04,235:00)
(C07D 487/04, 235:00)C07D 237:00,241:00 (C07D 491/058,235:00)C07D 317:00,A61K 31/50,31/495

㉑ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉒ Erfinder:
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhausen, DE; Dorsch,
Dieter, Dr., 6106 Ober-Ramstadt, DE; Oßwald,
Mathias, Dr., 6144 Zwingenberg, DE; Schelling,
Pierre, Prof. Dr., 6109 Mühlthal, DE; Beier, Norbert,
Dr., 6107 Reinheim, DE; Lues, Ingeborg, Dr., 6100
Darmstadt, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 6105
Ober-Ramstadt, DE

⑤4 Imidazolderivate

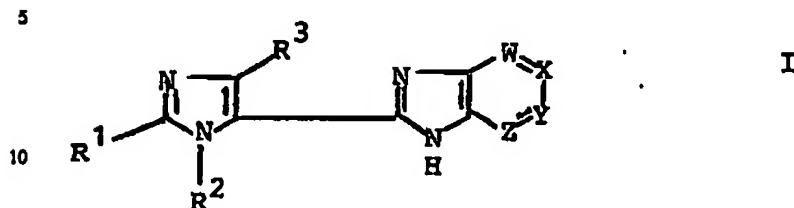
⑤7 Neue Imidazolderivate der Formel I



worin R¹, R², R³ und -W=X-Y=Z- die in Patentanspruch 1
angegebene Bedeutung haben,
sowie deren Salze zeigen angiotensin II-antagonistische
Eigenschaften und können zur Behandlung von Hyperten-
sion, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Au-
geninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensy-
stems verwendet werden.

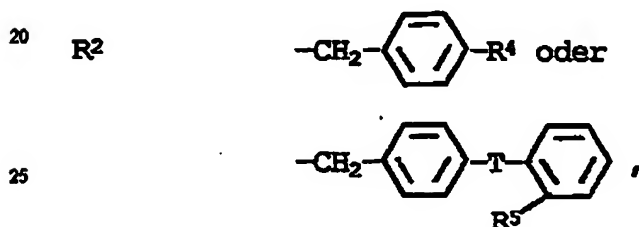
DE 42 30 464 A 1

Die Erfindung betrifft neue Imidazolderivate der Formel I



worin

15 $-W=X-Y=Z-$ $-CR^6=CR^7-CR^8=CR^9$, worin eine oder zwei der Gruppen CR^6 bis CR^9 auch durch ein N-Atom ersetzt sein kann (können), $-CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-$ oder $-CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-$, R^1 A, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, OA, SA, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2–6 C-Atomen,



R³ H, A, Pf oder Hal,

R⁴ COOR, CN oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁵ COOR, CN, NO₂, NH₂, NHCOCF₃, NHSO₂CF₃ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CN, COA, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHA_r, NH-CO-NH₂, NH-CO-NHA, NH-CO-N(A)₂, NH-CO-NH-Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, NH-CO-NH-Ar, NH-COOA, NH-COO-alk-Ar, NH-COOAr, NHSO₂A, NH-SO₂Pf, NH-SO₂-Ar, oder 1H-5-Tetrazolyl,

35 R⁶ und R⁷ (zusammen), R⁷ und R⁸ (zusammen) oder R⁸ und R⁹ (zusammen) auch $-O-CH_2-O-$, R¹⁰ H, CH₂COOR, CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CON(A)₂, CH₂COA, CH₂COAr, CH₂Ar oder CH₂Het, die Reste R unabhängig voneinander H oder A,

T fehlt, $-NR-CO-$, $-CO-NR-$ oder $-CH=CH-$,

40 A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Pf Perfluoralkyl mit 1–6 C-Atomen,

-alk- eine Alkylengruppe mit 1–4 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach durch A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO₂, NH₂, NHA und/oder N(A)₂ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

45 Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus EP-A1-0 253 310 bekannt.

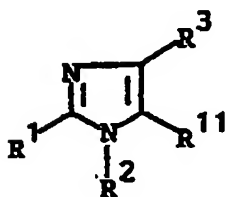
50 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus und der Herzinsuffizienz sowie von Störungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der EP-A1-0 468 470, in der US-PS 4 880 804 und in der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867–874 (1989), und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719–725 (1990; in vivo, an Ratten).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkten, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, erhöhtem Augeninnendruck, Glaukomen, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z. B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen, Wahrnehmungsstörungen, z. B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Angstzuständen, Depression und/oder Epilepsie.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstel-

lung dieser Verbindungen und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

5

10

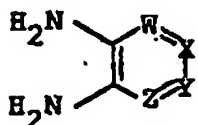
worin

R^{11} COOH oder CHO bedeutet und

R^1 , R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben,

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III

15



III

20

worin

$-W=X-Y=Z-$ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, wobei man im Falle $R^{11} = CHO$ in Gegenwart eines Oxydationsmittels arbeitet,

25

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R^2 und/oder R^3 und/oder

$-W=X-Y=Z-$ in einen oder mehrere andere Reste R^2 und/oder R^3 und/oder $-W=X-Y=Z-$ umwandelt

30

oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Die Imidazolderivate der Formel I umschließen im einzelnen die folgenden Verbindungen:

Ia 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-benzimidazole

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-CR^8=CR^9-$);

Ib 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

35

($-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-CR^8=CR^9-$);

Ic 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-CR^8=N-$);

Id 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=N-CR^8=CR^9-$);

Ie 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

40

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-N=CR^9-$);

If 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridazine

($-W=X-Y=Z- = -N=N-CR^8=CR^9-$);

Ig 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridazine

45

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-N=N-$);

Ih 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-d]pyridazine

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=N-N=CR^9-$);

Ii 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-9H-purine

($-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-N=CR^9-$);

Ij 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-7H-purine

50

($-W=X-Y=Z- = -CR^6=N-CR^8=N-$);

Ik 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-b]pyrazine

($-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-CR^8=N-$);

Il 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

($-W=X-Y=Z- = CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-$);

55

Im 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

($-W=X-Y=Z- = -CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-$).

Dabei können die jeweils tautomeren Verbindungen der Formeln Ib und Ic ("imidazo[4,5-b]-pyridine") bzw.

diejenigen der Formeln Id und Ie ("imidazo[4,5-c]pyridine") bzw. diejenigen der Formeln If und Ig ("imidazo[4,5-c]pyridazine") bzw. diejenigen der Formeln Ii und Ij ("purine") bzw. diejenigen der Formeln Il und Im

60

konstitutionell nicht voneinander unterschieden werden. Die Verbindungen der Formeln Il bzw. Im können, falls

$R^{10} = H$ ist, darüber hinaus in Form der tautomeren Lactime vorliegen ($-W=X-Y=Z- =$

$-CR^6=CR^7-N=C(OH)-$ bzw. $-C(OH)=N-CR^8=CR^9-$).

65

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter $-W=X-Y=Z-$, R^1 bis R^{11} , R, T, A, Pf, Ar, Het und

Hal die bei den Formeln I bis III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben

ist.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A insbesondere Alkyl mit 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen,

vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch

Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Dementsprechend sind die Reste R vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, der Rest OA vorzugsweise Methoxy, weiterhin Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy, der Rest SA bevorzugt Methylthio, weiterhin Ethylthio. Die Gruppe COOR ist bevorzugt COOH, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, ferner Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl. Die Gruppe CONHA ist vorzugsweise N-Methylcarbamoyl oder N-Ethylcarbamoyl. Die Gruppe CON(A)₂ ist bevorzugt N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl. Die Gruppe COA ist bevorzugt Acetyl oder Propionyl. Die Gruppe NHA ist bevorzugt Methylamino oder Ethylamino. Die Gruppe N(A)₂ ist bevorzugt Dimethylamino oder Diethylamino. Die Gruppe NH—CO—NHA ist bevorzugt N'-Methyl-ureido oder N'-Ethyl-ureido. Die Gruppe NH—CO—N(A)₂ ist bevorzugt N',N'-Dimethyl-ureido oder N',N'-Diethyl-ureido. Die Gruppe NH—COOA ist bevorzugt Methoxycarbonylamino oder Ethoxycarbonylamino. Die Gruppe NH—SO₂A ist bevorzugt Methylsulfonylamino oder Ethylsulfonylamino. Die Gruppe CH₂COOR ist bevorzugt Carboxymethyl, Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylmethyl. Die Gruppe CH₂CONHA ist bevorzugt N-Methyl-carbamoylmethyl oder N-Ethylcarbamoylmethyl. Die Gruppe CH₂CON(A)₂ ist bevorzugt N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl oder N,N-Diethylcarbamoylmethyl. Die Gruppe CH₂COA ist bevorzugt 2-Oxopropyl oder 2-Oxobutyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend ist die Gruppe NH—CO—NH-Cycloalkyl bevorzugt N'-Cyclopropyl-ureido, N'-Cyclobutyl-ureido, N'-Cyclopentylureido, N'-Cyclohexyl-ureido oder N'-Cycloheptyl-ureido.

Alkenyl bedeutet vorzugsweise Vinyl, 1- oder 2-Propen-1-yl, 1-Propen-2-yl, 1-, 2- oder 3-Buten-1-yl, 1-, 2- oder 3-Buten-2-yl.

Alkynyl bedeutet vorzugsweise Ethinyl, 1- oder 2-Propin-1-yl, 1-, 2- oder 3-Butin-1-yl.

Pf bedeutet vorzugsweise Trifluormethyl, ferner Pentafluorethyl.

Dementsprechend bedeutet die Gruppe NH—SO₂Pf bevorzugt Trifluormethylsulfonylamino.

Die Gruppe -alk- bedeutet vorzugsweise —CH₂— oder —CH₂CH₂—, ferner bevorzugt —(CH₂)₃— oder —(CH₂)₄—, weiterhin auch —CH(CH₃)—, —CH(CH₃)—CH₂—, —CH₂—CH(CH₃)—, —C(CH₃)₂—.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Der Rest Ar ist vorzugsweise eine unsubstituierte Phenylgruppe, weiterhin bevorzugt eine in p-Stellung monosubstituierte, aber auch in o- oder m-Stellung monosubstituierte Phenylgruppe. Bevorzugte Substituenten sind OA, COOH, COOA und NO₂. Dementsprechend ist Ar bevorzugt Phenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxyphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Carboxyphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Nitrophenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder (insbesondere) p-Aminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Diethylaminophenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Iodphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, aber auch z. B. 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend ist die Gruppe NHAr bevorzugt Anilino, die Gruppe NH—CO—NHAr bevorzugt N'-Phenyl-ureido, die Gruppe NH—COO-alk-Ar bevorzugt Benzyloxycarbonylamino, die Gruppe NH—COOAr bevorzugt Phenoxycarbonylamino, die Gruppe NH—SO₂-Ar bevorzugt Phenoxysulfonylamino, die Gruppe CH₂Ar bevorzugt Benzyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3, 5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3, 4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4, 6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2, 6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothieryl, 3-Ethyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Der Rest T fehlt vorzugsweise; weiterhin ist T bevorzugt $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Der Rest R^1 ist vorzugsweise A, insbesondere Butyl, ferner bevorzugt Propyl, Pentyl oder Hexyl.

Der Rest R^2 ist vorzugsweise 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl, 2'-Carboxy-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl.

Der Rest R^3 ist vorzugsweise Hal, insbesondere Cl.

Der Rest R^4 ist vorzugsweise COOH , ferner bevorzugt COOCH_3 , COOC_2H_5 , CN oder 1H-5-Tetrazolyl.

Der Rest R^5 ist vorzugsweise CN oder 1H-5-Tetrazolyl, ferner bevorzugt COOH , COOCH_3 oder COOC_2H_5 .

Die Reste R^6 , R^7 , R^8 und R^9 bedeuten vorzugsweise jeweils H. Falls sie nicht sämtlich H bedeuten, sind vorzugsweise nur einer oder zwei dieser Reste von H verschieden und bedeuten dann vorzugsweise A (bevorzugt Methyl oder Ethyl), CF_3 , Hal bevorzugt F oder Cl), OH, OA (bevorzugt Methoxy oder Ethoxy), COOR (bevorzugt COOH , COOCH_3 oder COOC_2H_5), NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{A})_2$ (bevorzugt Dimethylamino) oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$.

Der Rest R^{10} ist vorzugsweise H, CH_2COOR (bevorzugt CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ oder $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), $\text{CH}_2\text{CON}(\text{A})_2$ (bevorzugt $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), CH_2COA (bevorzugt $\text{CH}_2\text{CO-tert-butyl}$), CH_2Ar (bevorzugt Benzyl) oder CH_2Het (bevorzugt $\text{CH}_2\text{-2-thienyl}$).

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen – optisch-aktiven oder optisch-inaktiven – Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Im, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln In bis Id ausgedrückt werden, die den Formeln I sowie Ia bis Im entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei diesen Formeln angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch in In sowie Ian bis Imn R^1 A bedeutet;

in Io sowie Iao bis Imo R^2 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl bedeutet;

in Ip sowie Iap bis Imp R^1 A und R^2 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln:

Iq, Iaq bis Ipq, Ianq bis Imnq, Iaoq bis Imoq, Iapq bis Impq, die den vorgenannten Formeln entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^3 Cl bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen aller vorstehend genannten Formeln, in denen zusätzlich einer oder zwei der Reste R^6 , R^7 , R^8 oder R^9 unabhängig voneinander H, A, CF_3 , Hal, OH, OA, COOR, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{A})_2$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, die übrigen dieser Reste H bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-0 468 470 und in der US-PS 4 880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet R^{11} vorzugsweise CHO.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z. B. eines Amids wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Phosphorsäurehexamethyltriämid, eines Sulfoxids wie Dimethylsulfoxid oder eines Nitrokohlenwasserstoffes wie Nitrobenzol, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 200°, vorzugsweise 80 und 160°.

Verwendet man Aldehyde der Formel II ($\text{R}^{11} = \text{CHO}$), so arbeitet man zweckmäßig in Gegenwart eines Oxydationsmittels wie Natriumdisulfit. Nitrobenzol kann gleichzeitig als Lösungsmittel und als Oxydationsmittel dienen.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind entweder bekannt oder können aus bekannten Vorprodukten in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So sind z. B. Verbindungen der Formel II zugänglich durch Reaktion von Verbindungen, die sonst der Formel II entsprechen, aber an Stelle von R^2 ein H-Atom enthalten, mit Halogeniden der Formeln R^2-Cl oder R^2-Br .

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z. B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So kann man primäre oder sekundäre Amine der Formel I, worin R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 NH_2 , NHA oder NHAr bedeuten, aus geschützten Derivaten entsprechend der Formel I, worin jedoch an Stelle dieser Reste $\text{NHQ}-$, NAQ oder NQAr -Gruppen ($\text{Q} =$ Aminoschutzgruppe wie tert-Butoxycarbonyl oder Benzylloxycarbonyl) stehen durch Hydrolyse, z. B. mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure bzw. durch Hydrogenolyse z. B. an Pd-Kohle bei Drucken zwischen 1 und 200 bar und bei Temperaturen zwischen 0 und 100° in einem inerten Lösungsmittel in Freiheit setzen. Ferner kann man Carbonsäuren der Formel I, worin R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 COOH bedeuten, erhalten durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester.

Ferner ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung (oder 2-Stellung) funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützt) 1H- (oder 2H)-5-Tetrazolylgruppe enthält, und diese Schutzgruppe zum Schluß abzuspalten. Als Schutzgruppen eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder

Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H₂/Raney-Nickel in Ethanol (vgl. EP-A2-0 291 969).

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, z. B. in Analogie zu der Herstellung von I aus II und III, wobei entsprechende funktionell abgewandelte Ausgangsstoffe verwendet werden.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R² und/oder R³ und/oder -W=X-Y-Z- in andere Reste R² und/oder R³ und/oder -W=X-Y-Z- umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Halogenatome (z. B. durch Hydrolyse mit Salzsäure) durch OH-Gruppen oder (z. B. durch Reaktion mit Kupfer(I)cyanid) durch CN-Gruppen ersetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen oder zu CONH₂-Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z. B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylzinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder freie Hydroxy- und/oder NH-Gruppen mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid oder mit Aldehyden wie Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie NaBH₄ oder Ameisensäure alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (THF) und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die statt dessen eine COOH-Gruppe enthält. Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Methanol, Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

In ähnlicher Weise kann ein Halogenatom, insbesondere Cl, hydrolytisch, z. B. mit wässriger HCl-Lösung bei Temperaturen zwischen 20° und Siedetemperatur, durch eine OH-Gruppe ersetzt werden. Steht das Halogenatom benachbart zu einem Ring-N-Atom (z. B. I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-N=CCl-), so erhält man in der Regel das Produkt in der tautomeren Lactamform (I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-NH-CO-).

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und/oder R⁹ = CN) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und/oder R⁹ = 1H-5-Tetrazolyl). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°, oder Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200°. Anschließend wird die Trialkylzinn-Gruppe abgespalten, entweder durch Behandeln mit Salzsäure, z. B. in Dioxan, oder mit Alkali, z. B. in Ethanol/Wasser, oder mit Ameisensäure, z. B. in Methanol, oder durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule, z. B. mit Ethylacetat/Methanol.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen,

ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. Kohlenwasserstoffen wie Propan oder Butan oder Fluorkohlenwasserstoffen wie Heptafluorpropan) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit.

Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 100 mg/kg, insbesondere 1 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 0,67 g Natriumdisulfid, 0,98 g 1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol (IIa; F. 102°; erhältlich durch Oxydation des entsprechenden Alkohols (EP 0253310, Beispiel 89) mit MnO₂) und 45 ml DMF wird unter Rühren auf 70° erhitzt und 10 Min. bei 70° gehalten. Man gibt 0,32 g 1,2-Phenylendiamin hinzu, kocht 2,5 Std., kühlt ab, versetzt mit Wasser, filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht erneut mit Wasser, trocknet, reinigt durch Chromatographie (Kieselgel; Ethylacetat-Hexan 1 : 1) und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 157°; Rf 0,33 (Ethylacetat/Hexan 1 : 1).

Analog erhält man aus IIa durch Umsetzung mit

- 3-Chlor-1,2-phenylendiamin
- 4-Chlor-1,2-phenylendiamin
- 3-Chlor-4-ethoxy-1,2-phenylendiamin
- 3-Methyl-1,2-phenylendiamin
- 4-Methyl-1,2-phenylendiamin
- 4,5-Dimethyl-1,2-phenylendiamin
- 4-tert.-Butyl-1,2-phenylendiamin
- 3-Nitro-1,2-phenylendiamin
- 4-Nitro-1,2-phenylendiamin
- 3-Methoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin
- 4-Methoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin
- 3-Ethoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin
- 4-Ethoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin
- 3-Hydroxy-1,2-phenylendiamin
- 4-Hydroxy-1,2-phenylendiamin
- 3-Methoxy-1,2-phenylendiamin
- 4-Methoxy-1,2-phenylendiamin
- 3-Ethoxy-1,2-phenylendiamin
- 4-Ethoxy-1,2-phenylendiamin
- 3,4-Methylenedioxy-1,2-phenylendiamin
- 4,5-Methylenedioxy-1,2-phenylendiamin
- 3-Trifluormethyl-1,2-phenylendiamin
- 4-Trifluormethyl-1,2-phenylendiamin
- 1,2,3-Triaminobenzol
- 1,2,4-Triaminobenzol
- 3-Dimethylamino-1,2-phenylendiamin
- 4-Dimethylamino-1,2-phenylendiamin
- die nachstehenden 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazole:
- 4-Chlor-
- 5-Chlor-
- 4-Chlor-5-ethoxy-
- 4-Methyl-

5-Methyl-
 5,6-Dimethyl-, F. 185°
 5-tert.-Butyl-
 4-Nitro-, F. 186°
 5-Nitro-, Öl, Rf 0,24 (Hexan/Ethylacetat 6 : 4)
 4-Methoxycarbonyl-
 5-Methoxycarbonyl-, F. 105°
 4-Ethoxycarbonyl-
 5-Ethoxycarbonyl-
 4-Hydroxy-
 5-Hydroxy-
 4-Methoxy-
 5-Methoxy-
 4-Ethoxy-
 5-Ethoxy-
 4,5-Methylenedioxy-
 5,6-Methylenedioxy-
 4-Trifluormethyl-
 5-Trifluormethyl-
 4-Amino-
 5-Amino-
 4-Dimethylamino-
 5-Dimethylamino-

Beispiel 2

Ein Gemisch von 0,3 g IIa, 0,14 g 2-Chlor-3,4-diaminopyridin und 10 ml Nitrobenzol wird 2 Tage bei 140° gerührt. Man dampft ein, chromatographiert den Rückstand (Ethylacetat) und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. 102°.

Analog erhält man aus IIa mit

2,3-Diaminopyridin
 2,3-Diamino-6-methoxy-pyridin
 3,4-Diaminopyridin
 3,4-Diamino-5-chlor-pyridazin
 2,3-Diamino-pyrazin
 2,3-Diamino-5,6-dimethyl-pyrazin
 4,5-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin
 4,5,6-Triamino-pyrimidin
 4,5-Diamino-pyrimidin
 4,5-Diamino-6-chlor-pyrimidin
 2-Chlor-4,5-diamino-pyrimidin
 2,4,5-Triamino-pyrimidin
 2-Dimethylamino-4,5-diamino-pyrimidin
 4-Dimethylamino-5,6-diamino-pyrimidin

die nachstehenden Verbindungen:

2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-7-chlor-1H-imidazo[4,5-c]pyridazin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-chlor-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-dimethylamino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purin.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 0,01 Mol 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-imidazol-5-carbonsäure (vgl. EP 0 253 310, Beispiel 252) und 0,01 Mol 1,2-Phenylendiamin wird portionsweise unter Rühren zu 50 ml POCl₃ gegeben. Man kocht 4 Std., dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 240°.

Die gleiche Verbindung ist aus 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol (vgl. EP 0 253 310, Beispiel 132) und 1,2-Phenylendiamin analog Beispiel 1 erhältlich.

Beispiel 4

Eine Lösung von 7,51 g 2-[2'-(1-Triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol [erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-4-chlorimidazol mit 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl zu 2-Butyl-4-chlor-1-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-5-imidazol und Umsetzung mit 1,2-Phenylendiamin analog Beispiel 1] in 30 ml Dichlormethan und 30 ml Methanol wird mit 20 ml einer Lösung von HCl in Ether versetzt und 3 Std. bei 20° geführt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält nach chromatographischer Abtrennung des gebildeten Triphenylcarbinols 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol; F. 240°.

Beispiel 5

Ein Gemisch von 0,37 g 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, 0,82 g Trimethylzinnazid und 20 ml Toluol wird 56 Std. gekocht. Man dampft ein, nimmt den Rückstand in 50 ml methanolischer HCl-Lösung auf, rührt 10 Min. bei 20°, dampft ein, löst (zum Trocknen) erneut in Toluol, dampft ein und chromatographiert das erhaltene 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9 : 1); Rf 0,80; F. 240°.

Analog erhält man aus den entsprechenden 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazolen die nachstehenden 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazole:

4-Chlor-

5-Chlor-

4-Chlor-5-ethoxy-

4-Methyl-

5-Methyl-

5,6-Dimethyl-, F. 232°

5-tert.-Butyl-

4-Nitro-, F. 142°

5-Nitro-, F. 275°

4-Methoxycarbonyl-

5-Methoxycarbonyl-, F. 171°

4-Hydroxy-

5-Hydroxy-

4-Methoxy-

5-Methoxy-

4-Ethoxy-

5-Ethoxy-

4,5-Methylendioxy-

5,6-Methylendioxy-

4-Trifluormethyl-

5-Trifluormethyl-

4-Amino-

5-Amino-

4-Dimethylamino-

5-Dimethylamino-

Analog erhält man aus den entsprechenden [1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-verbindungen (vgl. Beispiel 2) die nachstehenden Verbindungen:

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. > 300° (Zersetzung), Rf 0,06 (Ethylacetat/Methanol 9 : 1)

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-7-chlor-1H-imidazo[4,5-c]pyridazin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-chlor-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-dimethylamino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purin.

Beispiel 6

Eine Lösung von 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol in 30 ml Ethanol wird an 1 g Raney-Ni bis zur Aufnahme der berechneten Menge bei 200 und 1 bar hydriert. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol.

Analog erhält man aus dem 4-Nitro-isomeren das 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-benzimidazol.

Beispiel 7

Eine Lösung von 2,82 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan wird zugetropft zu einer Lösung von 4,96 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol und 1,01 g Triethylamin in 50 ml Dichlormethan bei -50 bis -60°. Man läßt auf 20° erwärmen, gießt in verdünnte Essigsäure und erhält nach üblicher Aufarbeitung 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-trifluormethylsulfonylamino-benzimidazol.

Beispiel 8

Eine Lösung von 4,83 g 2-Amino-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin und 1,15 g Trimethylsilylisocyanat in 40 ml THF wird 1 Std. bei 20° gerührt. Man konzentriert die Lösung, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Ureido-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxycarbonylbenzimidazol, 20 ml 0,1 N wässriger NaOH-Lösung und 35 ml THF wird 48 Std. bei 20° stehengelassen. Man dampft das THF ab, säuert mit HCl an und erhält nach üblicher Aufarbeitung 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol-5-carbonsäure.

Analog erhält man aus dem 4-Methoxycarbonyl-isomeren die 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol-4-carbonsäure.

Beispiel 10

Man kocht ein Gemisch von 1 g 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und 30 ml 15%iger wässriger HCl 4 Std., dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. 156°. Die Verbindung liegt in der angegebenen Lactam-Struktur und nicht in der tautomeren Lactim-Struktur (-4-hydroxy-3H-imidazo[4,5-c]pyridin) vor.

Beispiel 11

Eine Lösung von 0,01 Mol 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin in 40 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 0,011 Mol K-tert.-Butylat versetzt. Nach 45 Min. Rühren wird eine Lösung von 0,01 Mol 2-Thienylmethylchlorid in 25 ml DMF zugetropft. Man rührt noch 16 St. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-thienylmethyl)-2H-imidazo[4,5-c]pyridin.

Analog erhält man die nachstehenden 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridine:

mit Bromessigsäureethylester:	-5-ethoxycarbonylmethyl-
mit Bromacetamid:	-5-carbamoylmethyl-
mit N-Methyl-bromacetamid:	-5-N-methyl-carbamoylmethyl-
mit N,N-Dimethyl-bromacetamid:	-5-N,N-dimethyl-carbamoyl-methyl-
mit Brom- oder Chloraceton:	-5-(2-oxopropyl)-
mit 1-Brom-2-butanon:	-5-(2-oxobutyl)-
mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon:	-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-
mit Phenacylchlorid oder -bromid:	-5-phenacyl-
mit Benzylbromid:	-5-benzyl-
mit 2-Furylmethylchlorid:	-5-(2-furylmethyl)-
mit 5-Isoxazolyl-methylbromid:	-5-(5-isoxazolylmethyl)-.

Beispiel 12

Analog Beispiel 5 erhält man aus den in Beispiel 11 angegebenen 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridinen die nachstehenden 2-[1-(2'-(1H-5-Te-

trazoly]-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridi-
ne:

5-(2-Thienylmethyl)-

5-Ethoxycarbonylmethyl-

5-Carbamoylmethyl-

5-N-Methyl-carbamoylmethyl-

5-N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl-

5-(2-Oxopropyl)-

5-(2-Oxobutyl)-

5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-

5-Phenacyl-

5-Benzyl-

5-(2-Furylmethyl)-

5-(5-Isoxazolylmethyl)-.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

Beispiel D: Ampullen

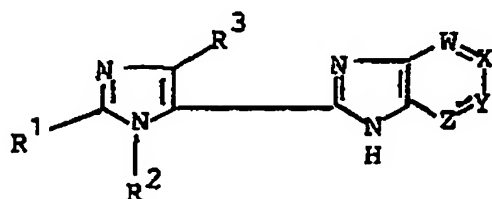
Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

Eine wässrige Suspension wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzoeat und 100 mg Sorbit.

Patentansprüche

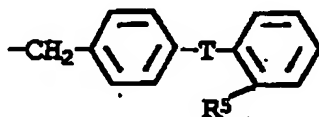
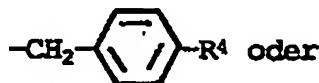
1. Imidazolderivate der Formel I



worin

—W=X—Y=Z— —CR⁶=CR⁷—CR⁸=CR⁹, worin eine oder zwei der Gruppen CR⁶ bis CR⁹ auch durch ein N-Atom ersetzt sein kann (können), —CR⁶=CR⁷—NR¹⁰—CO— oder —CO—NR¹⁰—CR⁸=CR⁹—, R¹ A, Cycloalkyl mit 3—7 C-Atomen, OA, SA, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2—6 C-Atomen,

R²



R³ H, A, Pf oder Hal,

R⁴ COOR, CN oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁵ COOR, CN, NO₂, NH₂, NHCOCF₃, NHSO₂CF₃ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CN, COA, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHA₂, NH—CO—NH₂, NH—CO—NHA, NH—CO—N(A)₂, NH—CO—NH—Cycloalkyl mit 3—7 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, NH—CO—NH—Ar, NH—COOA, NH—COO-alk-Ar, NH—COOAr, NHSO₂A, NH—SO₂Pf, NH—SO₂—Ar, oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁶ und R⁷ (zusammen), R⁷ und R⁸ (zusammen) oder R⁸ und R⁹ (zusammen) auch —O—CH₂—O—, R¹⁰ H, CH₂COOR, CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CON(A)₂, CH₂COA, CH₂COAr, CH₂Ar oder CH₂Het,

die Reste R unabhängig voneinander H oder A,

T fehlt, —NR—CO—, CO—NR— oder —CH=CH—,

A Alkyl mit 1—6 C-Atomen,

Pf Perfluoralkyl mit 1—6 C-Atomen,

-alk- eine Alkylengruppe mit 1—4 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach durch A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO₂, NH₂, NHA und/oder N(A)₂ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N—, O— und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

sowie ihre Salze.

2. a) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol;

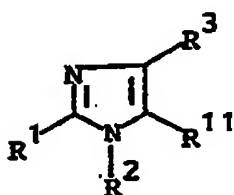
b) 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol;

c) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol;

d) 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol;

e) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-nitro-benzimidazol.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazolderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



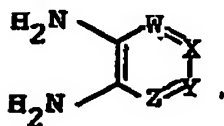
II

worin

R¹¹ COOH oder CHO bedeutet und

R¹, R² und R³ die angegebene Bedeutung haben,

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

—W=X—Y=Z— die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, wobei man im Falle R¹¹ = CHO in Gegenwart eines Oxydationsmittels arbeitet,

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R² und/oder R³ und/oder

—W=X—Y=Z— in einen oder mehrere andere Reste R^2 und/oder R^3 und/oder —W=X—Y=Z— umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- Leerseite -